

10/009276

113 Rec'd PCT/PTO 10 DEC 2001

NOTIFICATION CONCERNING  
SUBMISSION OR TRANSMITTAL  
OF PRIORITY DOCUMENT



4  
日本国特許庁PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

09.06.00

REC'D 27 JUL 2000

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

10/009276

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 6月 9日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第162692号

出願人

Applicant(s):

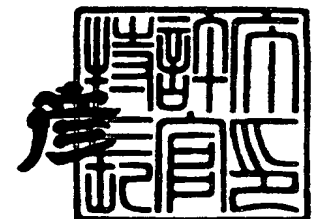
山之内製薬株式会社

PRIORITY  
DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 6月29日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3054016

【書類名】 特許願

【整理番号】 0000002884

【提出日】 平成11年 6月 9日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/395

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 久道 弘幸

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 川添 聡一郎

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 田邊 一仁

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 市川 敦

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 折田 明子

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 鈴木 貴之

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 恩田 健一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市御幸が丘 2 1 山之内製薬株式会社  
社内

【氏名】 竹内 誠

【特許出願人】

【識別番号】 000006677

【氏名又は名称】 山之内製薬株式会社

【代表者】 小野田 正愛

【代理人】

【識別番号】 100089200

【弁理士】

【氏名又は名称】 長井 省三

【電話番号】 03-5916-5530

【選任した代理人】

【識別番号】 100098501

【弁理士】

【氏名又は名称】 森田 拓

【電話番号】 03-5916-5528

【選任した代理人】

【識別番号】 100109357

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 恵美子

【電話番号】 03-5916-5531

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005348

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

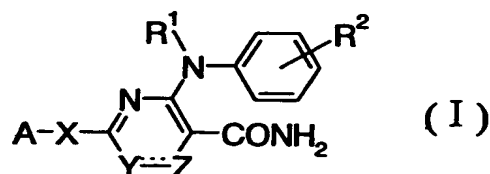
【書類名】 明細書

【発明の名称】 新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) で示されるヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその塩。

【化 1】



[式中の記号は以下の意味を有する。]

A: 置換基 $R^3$ を有するa群より選択される基又はH、

a群: 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール及び置換基を有していてもよいシクロアルキル基、

X:  $NR^4$ 、 $CONR^4$ 、 $NR^4CO$ 、O又はS、

Y及びZ間の点線: 結合の存在 ( $Y=Z$ ) 又は非存在 ( $Y-Z$ )、

$Y-Z$ :  $N(R^5)-C(O)$ 、 $C(O)-N(R^5)$ 、 $N(R^5)-N(R^5)$  又は  $C(O)-C(O)$ 、

$Y=Z$ :  $N=C(R^6)$ 、 $C(R^7)=N$ 、 $N=N$  又は  $C(R^7)=C(R^7)$ 、

$R^1$ 、 $R^4$ : H、低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル又は $-SO_2-$ 低級アルキル基

$R^2$ : H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-S-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、 $-O-$ 低級アルキレン-アリール、 $-S-$ 低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

$R^3$ :  $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $CO_2H$ 、 $-$ 低級アルキレン- $CO_2-$ 低級アルキル、 $-CONHOH$ 、 $-CONHO-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $CONHOH$ 、 $-$ 低級アルキレン- $CONHO-$ 低級アルキル、 $-NH_2$ 、 $-$ プロドラッグ化された $NH_2$ 、 $-$ 低級アルキレン- $NH_2$  又は  $-$ 低級アルキレン-プロドラッグ化された $NH_2$ 基、

$R^5$ : H 又は 低級アルキル基、

$R^6$  : 低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-O-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、 $-NR^1-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-CO-$ 低級アルキル又は-置換基を有していてもよいアリール基、

$R^7$  : 同一あるいは互いに異なって、 $H$ 又は $R^6$ と同一の基。]

【請求項 2】 請求の範囲 1 記載の化合物又はその塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

【請求項 3】 Sykチロシンキナーゼ阻害剤である請求の範囲 6 記載の医薬組成物。

# 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

### 【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬、特にSykチロシンキナーゼ阻害剤として有用なヘテロ環カルボキサミド誘導体に関する。

## 【0002】

### 【従来の技術】

I 型（即時型）アレルギー反応（気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎等）は、主に免疫グロブリン E（IgE）と肥満細胞あるいは好塩基球との相互作用によって媒介される事が知られている。肥満細胞及び好塩基球はIgEに対する高親和性のFc受容体（ $Fc\epsilon RI$ ）を有する。まずIgEが $Fc\epsilon RI$ に結合し、次いで花粉やハウスダスト等の抗原が特異的なIgEに結合し受容体を架橋することでアレルギー反応が進行する。このような応答の結果として、急性の炎症反応を惹起するヒスタミン、ロイコトリエン等の炎症性メディエーターを含む細胞質分泌顆粒が放出され、また種々のアレルギーや炎症反応に関与するサイトカイン産生が亢進する。

## 【0003】

この $Fc\epsilon RI$ 活性化に伴う細胞内シグナル伝達には、少なくとも2種類の蛋白質チロシンキナーゼ、Lyn (Eiseman, E. 及びBolen, J. B., Nature 355: 78-80 (



1992))、及びSyk (Taniguchi, T. 等、J. Biol. Chem. 266: 15790-15796 (1991)) が関与している事が知られている。これらのチロシンキナーゼは抗原によるFcεRIの架橋後に活性化(チロシンリン酸化)される(Hutchcroft, J. E. 等、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 9107-9111 (1992))。さらにFcεRIの活性化によって惹起される脱顆粒やサイトカイン産生亢進には、SykのSH2ドメイン及びチロシンキナーゼ活性が必要であることが示されている(Rivera, V. M. 及びBrugge, J. S., Mol. Cell. Biol. 15: 1582-1590 (1995))。

【0004】

従って、IgE刺激に依存する肥満細胞や好塩基球からのアレルギーや炎症反応に関与するメディエーター放出及びサイトカインの産生は、Sykのチロシンキナーゼ活性を阻害することにより制御できるものと期待されている。

Syk欠損マウス由来マクロファージでは、IgG抗体に対する受容体FcγRを刺激することにより惹起される細胞内タンパクのチロシンリン酸化(活性化)及びFcγRを介する貪食作用が著しく抑制されることが報告され(Crowley, M. T. 等、J. Exp. Med. 186: 1027-1039 (1997))、SykがFcγRを介するマクロファージの貪食作用にとって極めて重要な役割を果たすことが示されている。従って、Syk阻害剤は抗体依存性細胞仲介性細胞障害反応(ADCC)により誘発される細胞あるいは組織障害を抑制できる可能性がある。

【0005】

SykのアンチセンスオリゴヌクレオチドはGM-CSFによる好酸球のアポトーシス阻害を抑制することが報告され(Yousefi, S. 等、J. Exp. Med. 183: 1407-1414 (1996))、SykはGM-CSF等によって惹起される好酸球の寿命延長シグナルに必須であることが示されている。好酸球の寿命延長は喘息のようなアレルギー性疾患において疾患の慢性化と密接な関連があるため、Syk阻害剤は慢性の好酸球性炎症の治療薬にもなりうる。

SykはB細胞抗原受容体を介するB細胞の活性化にとって重要であり、抗原受容体刺激により惹起されるホスファチジルイノシトール代謝及び細胞内カルシウム濃度の上昇に深く関与している(Hutchcroft, J. E. 等、J. Biol. Chem. 267: 8613-8619 (1992)及びTakata, M. 等、EMBO J. 13: 1341-1349 (1994))。従って

、Syk阻害剤はB細胞の機能を抑制できる可能性を有し、抗体が関与する疾患の治療薬として期待されている。

【0006】

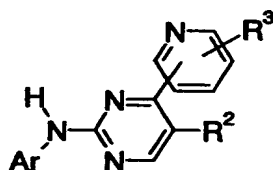
SykはT細胞抗原受容体に結合し受容体の架橋により速やかにチロシンリン酸化され、Lck等のT細胞活性化にとって必須のチロシンキナーゼ群が関与する細胞内シグナルに対して協同的に作用する (Couture, C. 等、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 91:5301-5305 (1994)及びCouture, C. 等、Mol. Cell. Biol. 14:5249-5258 (1994))。従って、Syk阻害剤はT細胞抗原受容体を介する細胞性免疫の抑制剤となる可能性が示唆されている。

Syk欠損マウス由来血小板では、コラーゲンにより誘発されるアラキドン酸やセロトニンの遊離及び血小板凝集が顕著に抑制される (Poole, A. 等、EMBO J. 16:2333-2341 (1997)) ことより、Syk阻害剤には抗凝固作用も期待されている。

W098/18782号公報には、下式で示される2-アニリノピリミジン誘導体がSyk及びZAP-70を選択的に阻害することが開示されている。

【0007】

【化2】



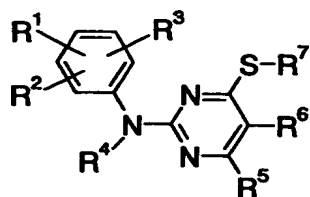
【0008】

(式中、Arは、置換されてもよい芳香環基を、R²は、H、ハロゲン又は-X¹-R²ᵃで表わされる基をそれぞれ示す。その他の記号は当該公報を参照。)

W098/41512号公報には、下式で示される2-アニリノピリミジン誘導体がp56<sup>lck</sup>、p59<sup>fyn</sup>及びプロテインキナーゼCを阻害することが開示されている。

【0009】

【化3】



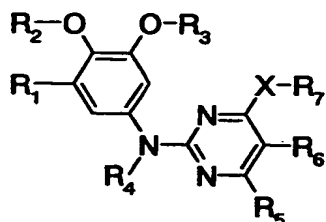
【0010】

(式中、 $R_6$ は、H、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、エステル等を示す。その他の記号は当該公報を参照。)

また、W097/19065号公報には、下式で示される2-アニリノピリミジン誘導体が $p56^{lck}$ 、 $p59^{fyn}$ 、ZAP-70及びプロテインキナーゼCを選択的に阻害することが開示されている。

【0011】

【化4】



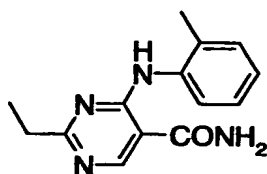
【0012】

(式中、 $R_6$ は、H、 $-NH_2$ 、置換アミノ、ニトロ、 $-COOH$ 、エステル等を示す。その他の記号は当該公報を参照。)

置換アミノ基を有するヘテロ環カルボキサミド誘導体として、Indian J. Chem., Sect. B, 16B(10), 932-933 (1978)に下記化合物が

【0013】

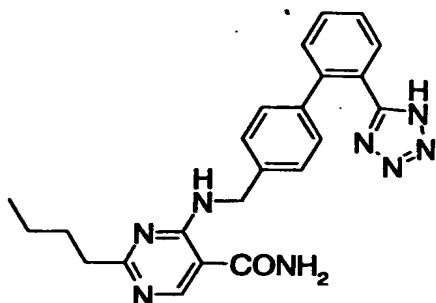
【化5】



【0014】

EP475206及びUS5104877に下記化合物が、

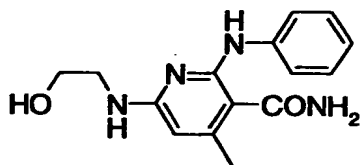
【化6】



【0015】

また、特開昭49-94677に下記化合物が開示されている。

【化7】



【0016】

しかし、これらの化合物のSykへの作用については開示も示唆もない。

これまでにSykチロシンキナーゼ阻害剤として、植物由来の天然物であるPiceatannolが報告されているが、そのin vitroでのSykキナーゼ阻害活性は低いものであった (Oliver, J. M. 等、J. Biol. Chem. 269: 29697-29703 (1994))。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】

これまでに報告されたSykキナーゼ阻害剤は活性が低く、優れたSykチロシンキナーゼ阻害剤の創製が切望されていた。

【0018】

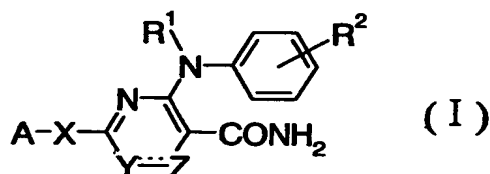
【課題を解決するための手段】

本発明者等は、Sykのチロシンキナーゼ活性を阻害する化合物につき、鋭意検討した結果、ヘテロ環カルボキサミド誘導体が良好なSykチロシンキナーゼ阻害作用を有し、Sykの関与する疾患の予防、治療若しくは診断剤として有用であることを見出し、本発明を完成したものである。

即ち、本発明は、下記一般式 (I) で示される新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその製薬学的に許容される塩、並びにこれらを有効成分として含む医薬に関する。

【0019】

【化8】



【0020】

(式中の記号は以下の意味を有する。

A: 置換基 $R^3$ を有するa群より選択される基又はH、

a群: 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール及び置換基を有していてもよいシクロアルキル基、

X:  $NR^4$ 、 $CONR^4$ 、 $NR^4CO$ 、O又はS、

Y及びZ間の点線: 結合の存在 ( $Y=Z$ ) 又は非存在 ( $Y-Z$ )、

$Y-Z$ :  $N(R^5)-C(O)$ 、 $C(O)-N(R^5)$ 、 $N(R^5)-N(R^5)$ 又は $C(O)-C(O)$ 、

$Y=Z$ :  $N=C(R^6)$ 、 $C(R^7)=N$ 、 $N=N$ 又は $C(R^7)=C(R^7)$ 、

$R^1$ 、 $R^4$ : H、低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル又は $-SO_2-$ 低級アルキル基

$R^2$ : H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-S-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、 $-O-$ 低級アルキレン-アリール、 $-S-$ 低級アルキレン-アリール、ニトロ又はシアノ基、

$R^3$ :  $-CO_2H$ 、 $-CO_2-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $CO_2H$ 、 $-$ 低級アルキレン- $CO_2-$ 低級アルキル、 $-CONHOH$ 、 $-CONHO-$ 低級アルキル、 $-$ 低級アルキレン- $CONHOH$ 、 $-$ 低級アルキレン- $CONHO-$ 低級アルキル、 $-NH_2$ 、 $-$ プロドラッグ化された $NH_2$ 、 $-$ 低級アルキレン- $NH_2$ 又は $-$ 低級アルキレン-プロドラッグ化された $NH_2$ 基、

$R^5$ : H又は低級アルキル基、

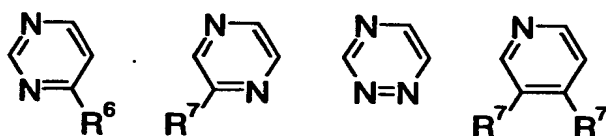
$R^6$  : 低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-O-$ 低級アルキレン-置換基を有していてもよいアリール、 $-NR^1-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-CO-$ 低級アルキル又は-置換基を有していてもよいアリール基、

$R^7$  : 同一あるいは互いに異なって、 $H$ 又は $R^6$ と同一の基。以下同様。)

尚、式中 $Y=Z$ が $N=C(R^6)$ 、 $C(R^7)=N$ 、 $N=N$ 又は $C(R^7)=C(R^7)$ の場合、ヘテロ環部は次式のいずれかを表し、

【0021】

【化9】

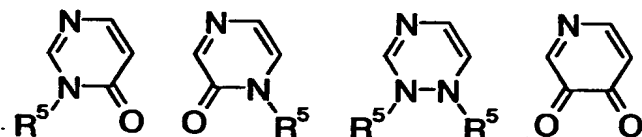


【0022】

式中 $Y-Z$ が $N(R^5)-C(O)$ 、 $C(O)-N(R^5)$ 、 $N(R^5)-N(R^5)$ 又は $C(O)-C(O)$ の場合、ヘテロ環部は次式のいずれかを表す。

【0023】

【化10】



上記式において、例えば $R^6$ が $OH$ の化合物と $R^5$ が $H$ の化合物が互変異性体の関係にある場合がある。本明細書においては、それらの異性体をまとめて一方の形のみで記載する。

【0024】

また、本発明によれば、上記ヘテロ環カルボキサミド誘導体又はその塩を含有することを特徴とする医薬組成物、殊にSykチロシンキナーゼ阻害剤が提供される。

【0025】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本明細書中、「低級」なる語は、炭素数 1～6 個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル基」としては、好ましくは炭素数 1～4 の低級アルキル基であり、より好ましくは、メチル、エチル及びイソプロピル基である。「低級アルキレン」としては、好ましくは炭素数 1～3 個のアルキレンであり、特に好ましくはメチレン及びエチレンである。

「ハロゲン」は、F、Cl、Br 及び I を示す。「ハロゲンで置換された低級アルキル」としては、好ましくは、フルオロメチル、トリフルオロメチル及びトリフルオロエチル基である。

「アリール基」として、好ましくは炭素数 6 乃至 14 個の単環乃至 3 環式アリール基である。更に好ましくは、フェニル及びナフチル基である。また、フェニル基に 5 乃至 8 員のシクロアルキル環が縮環し、例えば芳香環より結合するインダニル又は 5,6,7,8-テトラヒドロナフチル基を形成していても良い。「シクロアルキル基」は、好ましくは炭素数 3 乃至 8 個のシクロアルキル基であり、更に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル及びシクロヘキシル基である。また、シクロアルキル基にベンゼン環が縮環し、例えば 1-もしくは 2-インダニル又は 1,2,3,4-テトラヒドロナフチル基を形成していても良い。

「ヘテロアリール基」としては、O、S 及び N から選択されるヘテロ原子を 1 乃至 4 個含有する 5 乃至 8 員の単環ヘテロアリール基であり、好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、イミダゾリル、チエニル、フリル及びチアゾリル基である。

#### 【0026】

「置換基を有していてもよい低級アルキル」、「置換基を有していてもよいアリール」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール」及び「置換基を有していてもよいシクロアルキル」における置換基は、 $R^3$  以外に置換基を有していてもよいことを意味し、これらの環の置換基として用いることができる基であれば特に制限はないが、好ましくは下記の群より選択される基であり、これらの置換基を 1～4 個有していてもよい。

—低級アルキル、—ハロゲン、—ハロゲン原子で置換された低級アルキル、—シクロアルキル、—ヘテロアリール、—含窒素飽和ヘテロ環、—ビニル、—(1-ブ

ロペニル)、-エチニル、-OH、-O-低級アルキル、-O-低級アルキレン-ア  
 リール、-O-アリール、-O-低級アルキレン-アリール-O-低級アルキル、  
 -S-低級アルキレン-アリール、-S-低級アルキレン-アリール-O-低級アル  
 キル、-CONHOH、-CONH-低級アルキル、-CON(低級アルキル)<sub>2</sub>、-NO<sub>2</sub>及び  
 -CN。

## 【0027】

また、「プロドラッグ化されたNH<sub>2</sub>」とは、生理学的条件下において-NH<sub>2</sub>とな  
 る当業者に公知の基を意味する。好ましくは(Z)-3-[2-(アセトキシ)フェニル]-2  
 -プロパノイルアミノ、(アセトキシ)メトキシカルボニルアミノ、4-アジドベン  
 ジルオキシカルボニルアミノ、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソル-4-エン-4-  
 イル)メトキシカルボニルアミノ及び[(2-ヒドロキシフェニル)(フェニル)メチリ  
 デン]アミノであり、他のこの種の当業者に知られた基を包含する。

## 【0028】

本発明化合物の内、式(I)におけるAとしては、好ましくは、置換基R<sup>3</sup>を有  
 する低級アルキル及び置換基R<sup>3</sup>を有するシクロアルキル基である。R<sup>3</sup>としては、  
 好ましくは、-CO<sub>2</sub>H、-CO<sub>2</sub>-低級アルキル、-低級アルキレン-CO<sub>2</sub>H、-低級  
 アルキレン-CO<sub>2</sub>-低級アルキル、-NH<sub>2</sub>、-プロドラッグ化されたNH<sub>2</sub>、-低級  
 アルキレン-NH<sub>2</sub>又は-低級アルキレン-プロドラッグ化されたNH<sub>2</sub>基である。Y  
 -Z及びY=Zとしては、好ましくは、N(R<sup>5</sup>)-C(O)、C(O)-N(R<sup>5</sup>)、N=C(R<sup>6</sup>)、C(R<sup>7</sup>)  
 =N及びC(R<sup>7</sup>)=C(R<sup>7</sup>)である。

## 【0029】

本発明化合物は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する  
 場合があるが、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物を包  
 含する。更に本発明化合物は、不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子  
 に基づく異性体が存在しうる。本発明はこれら光学異性体の混合物や単離された  
 ものを包含する。

## 【0030】

また、本発明化合物は、酸付加塩又は置換基の種類によっては塩基との塩を形  
 成する場合もある。かかる塩としては、製薬学的に許容される塩であり、具体的



には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マイレン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。さらに、本発明は、本発明化合物（I）及びその塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0031】

（製造法）

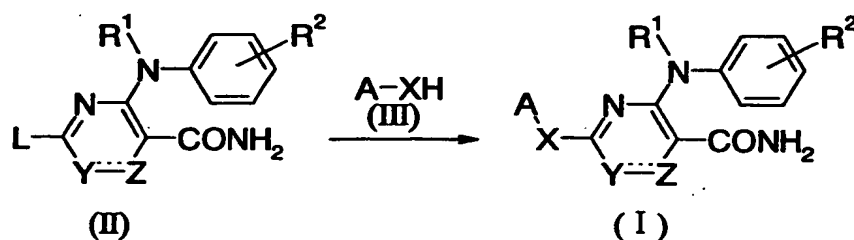
本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づく特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン（Greene）及びウッツ（Wuts）著、「Protective Groups in Organic Synthesis（第2版）」に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。

以下本発明化合物の代表的な製造法を説明する。

第1製法

【0032】

【化11】



(式中、Lは脱離基を示す。他の記号は前記の意味を有する。)

【0033】

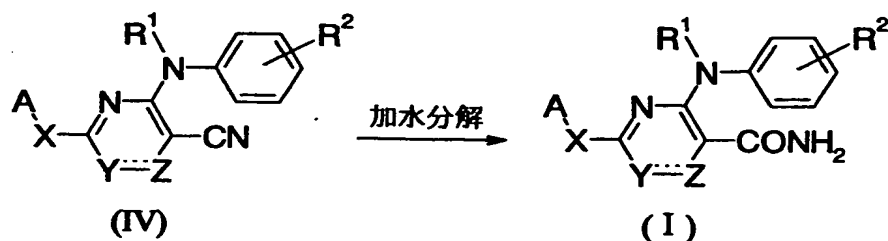
本製法は化合物(II)と化合物(III)を反応させ一般式(I)で示される本発明化合物を得る方法である。ここで、Lの脱離基としては、例えばハロゲン原子、メチルスルファニル、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ、メチルスルフィニル、メタンスルホニル、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

反応は無溶媒中もしくはベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン等のエーテル類、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA)、N-メチルピロリドン、酢酸エチル、アセトニトリル等反応に不活性な溶媒中、化合物(II)と化合物(III)を等モル乃至一方を過剰量用い、冷却下乃至加熱還流下に行うことができる。反応温度は化合物に応じて適宜設定できる。化合物によっては、有機塩基(好ましくは、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン)又は金属塩塩基(好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム)の存在下に行うのが有利な場合がある。

第2製法

【0034】

【化12】



(式中の記号は前記同様。)

【0035】

本製法はニトリル化合物(IV)のニトリル基を種々の条件下においてカルボキ

サミド基へと変換し、本発明化合物（I）を得る方法である。反応は無溶媒若しくは芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類、DMF、ピリジン、水、ジメチルスルホキシド（DMSO）等反応に不活性な溶媒中、硫酸、塩酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸等の有機酸又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムあるいはアンモニア等の塩基存在下、室温乃至加熱還流で行うことができる。さらに過酸化水素等の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。反応温度は化合物により適宜設定できる。

【0036】

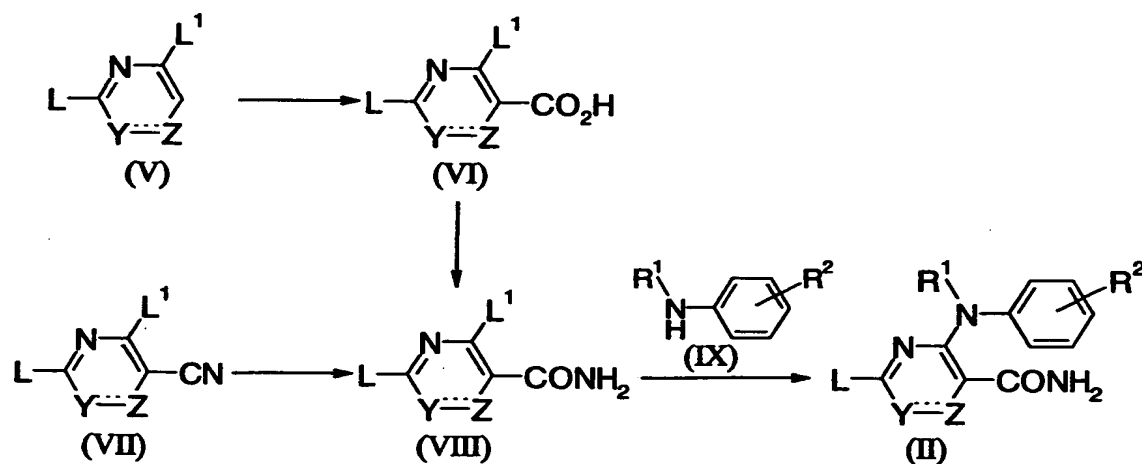
#### 原料化合物の製法

本発明化合物の原料化合物（II）及び（IV）は、例えば下記合成経路図に示される公知の反応を用いて常法により製造できる。

#### 製法 1

【0037】

【化 13】



（式中、L¹は前記Lと同様の脱離基を示す。他の記号は前記同様。）

【0038】

原料化合物（II）は、化合物（VIII）とアニリン誘導体（IX）との置換反応により製造できる。条件は前記第1製法と同様に行うことができる。

中間体（VIII）は、カルボン酸化合物（VI）を縮合剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド（DIPC）、1-エチ

ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (WSC)、1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾール (CDI) 等)、場合によっては、更に添加剤 (例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド (HONSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 等) の存在下、アンモニアで処理することにより製造することができる。溶媒としては、例えば、芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、ピリジン等が挙げられる。これらの溶媒は単独で、又は2種以上混合して用いられる。

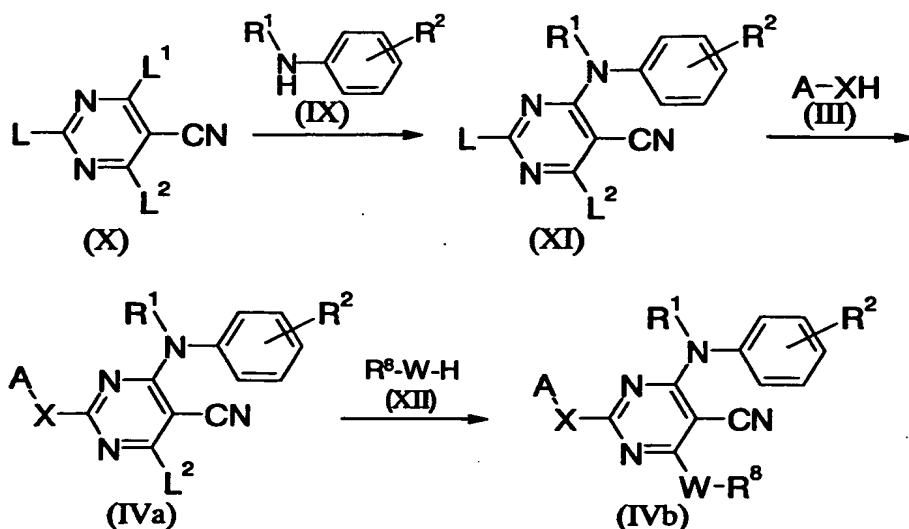
#### 【0039】

中間体 (VI) は、化合物 (V) に種々の条件下においてカルボン酸を導入することにより製造できる。反応はエーテル類、ヘキサン等の反応に不活性な溶媒中、塩基性条件下 (例えば、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム、2,2,6,6-テトラメチルピペリジンリチウム塩 (LiTMP)、ジイソプロピルアミンリチウム塩 (LDA) 等、あるいはこれに反応を補助するN,N,N',N'-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA)、ヘキサメチルフォスホラミド (HMPA)、DMA等を添加しても良い) においてアニオン化したのち、ドライアイスを加えるもしくは二酸化炭素を吹き込むことにより、-78℃乃至氷冷下行うことが出来る。反応温度は化合物により適宜設定できる。

また、中間体 (VIII) は、ニトリル化合物 (VII) の加水分解によっても製造できる。条件は、前記第2製法と同様に行うことができる。

#### 【0040】

【化 1 4】



(式中、 $L^2$ は前記Lと同様の脱離基又は $R^6$ もしくは $R^7$ を、 $R^8$ は一置換基を有しているもよいアリール、一低級アルキレン一置換基を有しているもよいアリール又は一置換基を有しているもよいアリール基を、WはO又は $NR^1$ をそれぞれ示す。他の記号は前記同様。)

【0 0 4 1】

原料化合物 (IVb) は、化合物 (IVa) と化合物 (XII) を反応させることにより製造できる。芳香族炭化水素類、エーテル類、ハロゲン化炭化水素類、DMF、DMSO、ピリジン等の反応に不活性な溶媒を用い、冷却下乃至加熱下に反応を行う。金属塩塩基存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

原料化合物 (IVa) は、化合物 (XI) を化合物 (III) と反応させることによって製造できる。条件は、前記第 1 製法と同様に行うことができる。

中間体 (XI) は、ニトリル化合物 (X) とアニリン誘導体 (IX) との置換反応により製造できる。条件は前記第 1 製法と同様に行うことができる。

また、置換基 $R^1$ がアルキル、 $-CO-$ 低級アルキル又は $-SO_2-$ 低級アルキル基である化合物は、 $R^1$ がHである化合物を用い常法により製造できる。アルキル基の導入は、ハロゲン化アルキルやアルキルエステルを用い、前記第 1 製法と同様に行うことができる。 $-CO-$ 低級アルキル又は $-SO_2-$ 低級アルキル基の導入は

、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、DMF等の不活性溶媒中、冷却下乃至加熱下、酸ハライド法、混合あるいは対称酸無水物法、活性エステル法、縮合剤（DCI、WSC、CDI等）法等により行うことができる。塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。

#### 【0042】

上記各製法により得られた反応生成物は、遊離化合物、その塩あるいは水和物など各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通常の造塩処理に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

各種異性体は異性体間の物理化学的な差を利用して常法により単離できる。例えば、光学異性体は一般的な光学分割法、例えば分別結晶化又はクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学異性体は、適当な光学活性な原料化合物より製造することもできる。

#### 【0043】

##### 【発明の効果】

本発明化合物は医薬製剤の活性成分として有用である。特にSykチロシンキナーゼ活性阻害作用を有するため、Sykの関与する、アレルギー若しくは炎症反応が主たる病因となる疾患、例えば、喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、蕁麻疹、食物アレルギー、結膜炎、春季カタル等のアレルギー疾患、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、乾せん等の自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎等の潰瘍性疾患、線維化疾患、変形性関節症、癌等；免疫反応が関与する疾患、例えば臓器移植時の拒絶反応および移植片対宿主病等；ADCCが関与する疾患、例えば自己免疫性溶血性貧血、重症筋無力症等；及び血小板凝集が関与する血栓等の予防・治療薬として有用である。

#### 【0044】

本発明化合物の作用は以下の薬理試験によって確認された。

##### 1. Sykチロシンキナーゼ阻害試験

##### 1) Syk蛋白質作製：

ヒトSyk遺伝子は、Jurkat細胞より調製したtotal RNAから、3'-末端に8アミノ酸残基から成るFLAGタグの遺伝子を結合させた形で、RT-PCR法を用いてクローニングした。増幅させたcDNAをバキュロウィルス発現システム（GIBCO BRL社）に含まれるベクター、pFASTBAC HTに組み込んだ。pFASTBAC HTはSykの5'-末端にヒスチジン6残基から成るHisタグを融合できる設計になっている。このプラスミドDNAをバキュロウィルス発現システムに含まれるコンピテントセル、DH10BACに形質導入し、組み換えウィルスのDNAを作製した。さらに組み換えウィルスのDNAをSf-9細胞（ATCC社）にトランスフェクションすることにより組み換えウィルス（培養上清）を得た。

この組み換えウィルスを感染させたSf-9細胞を回収し1% Triton X-100を含む溶菌バッファーで細胞を溶解した。可溶性画分を遠心分離した後、上清をTALON レジン（CLONTECH社）と混合し、レジンをSykのHisタグ融合蛋白質を吸着させた。レジンを数回洗浄した後、イミダゾールを含むバッファーでSykのHisタグ融合蛋白質を溶出した。

【0045】

## 2) Band 3ペプチド作製:

ヒト赤血球Band 3 (Harrison, M. L. 等、J. Biol. Chem. 269: 955-959 (1994)) のTyr-8を含む18アミノ酸残基のペプチド (MEELQDDYEDMMEENLEQ) (配列番号: 1) をペプチド合成機を用いて合成した。Pierce社のビオチン化キットを用いて、レジんに結合した状態でペプチドのN-末端をビオチン化し、HPLCを用いて精製した。

## 3) SPA系を用いたSykチロシンキナーゼ活性の測定:

SPA (Scintillation Proximity Assay) とは、Amersham社により開発された、シンチレーターを封入したプラスチックビーズの表面に放射活性を有する分子が近接（結合）した場合にシンチレーションが起こる事を利用したシステムである。このビーズには予めストレプトアビジンがコーティングしており、基質ペプチドのビオチン部分がこれに結合するものである。

反応液（組成: 0.2  $\mu$ g Syk、50 mM Tris-HCl (pH 8)、10 mM  $MgCl_2$ 、50 mM NaCl、1 mM DTT、0.4  $\mu$ M Band 3ペプチド及び0.1  $\mu$ Ci [ $\gamma$ - $^{33}P$ ]ATP (10 mCi/ml,

Amersham社) 50  $\mu$ lに、被験化合物のDMSO溶液を、1ウェル当たり2  $\mu$ l (最終DMSO濃度は4%) 添加した。これをOptiPlate™ (PACKARD社) に調製し、室温 (20～25℃) で1時間静置しチロシンリン酸化を行った。

0.25 mg SPAビーズ、50  $\mu$ M ATP、5 mM EDTA及び1% Triton X-100を含むPBS (反応停止液) を1ウェル当たり150  $\mu$ l添加して反応を停止させた。

プレートをシールして攪拌し、室温で15分間静置した後、プレートを1,500回転で3分間遠心し、SPAビーズを沈降させた。TOP COUNT (PACKARD社) を用いて各ウェルの放射活性を測定し、Sykによるチロシンリン酸化活性を算出した。

#### 4) 結果:

上記阻害活性測定試験の結果、本発明化合物は優れたSykチロシンキナーゼ阻害活性を有することが確認された。

【0046】

### 2. 5-HT遊離試験

Collado-Escobar (Collado-Escobar, D. 等、J. Immunol. 144: 3449-3457 (1990)) らにより報告された方法に従った。

本発明化合物は5-HTの遊離を良好に抑制した。

【0047】

### 3. マウス受身皮膚反応 (PCA) 試験

5週齢雄性ICR (CD-1) マウスをエーテルによる軽麻酔下、右耳介皮下に抗ジニトロフェニル-IgE (DNP-IgE) (DNP-IgE産生ハイブリドーマを腹腔内投与したBalb/cマウスの腹水粗精製品を1,000倍希釈したもの) を10  $\mu$ l皮下投与することにより感作した。感作の24時間後に50  $\mu$ gのDNP化牛血清アルブミンを含む0.5%エバンスブルー溶液、200  $\mu$ lを静脈内投与し、さらにその30分後にマウスを放血致死させ両耳を採取した。被験化合物およびコントロールとしてベヒクルのみを抗原チャレンジの30分前に皮下投与した。組織中の色素はホルムアミドにより抽出し、620 nmで比色定量した。PCA反応により組織に漏出した色素量は右耳の色素含量より左耳の色素含量を除いた値を用いた。

被験化合物によるPCA抑制率は次式により計算した。なお、式中、CA: ベヒクルのみ投与時感作した右耳に漏出した色素量、CB: ベヒクルのみ投与時非感作の



左耳に漏出した色素量、XA：被験化合物投与時感作した右耳に漏出した色素量、及びXB：被験化合物投与時非感作の左耳に漏出した色素量を示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = \{ (CA - CB) - (XA - XB) \} \times 100 / (CA - CB)$$

本発明化合物はPCA反応を良好に抑制した。

#### 【0048】

一般式（I）で示された化合物又はその塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する医薬組成物は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。

本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、ひとつ又はそれ以上の活性物質が、少なくともひとつの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

#### 【0049】

経口投与のための液体組成物は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

非経口投与のための注射剤としては、無菌の水溶性又は非水溶性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を含有する。水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらはまた無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解、懸濁して使用することもできる。

#### 【0050】

経鼻剤等の経粘膜剤としては固体、液体、半固体状のものであり、自体公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常のスプレー器具、点鼻容器、チューブ、鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

通常経口投与の場合、1日の投与量は、体重当たり約0.001から100 mg/kg、好ましくは0.1～10 mg/kgが適当であり、これを1回あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001から10 mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001から10 mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。

#### 【0051】

##### 【実施例】

以下、実施例に基づき本発明を更に詳細に説明する。本発明化合物は下記実施例に記載の化合物に限定されるものではない。また原料化合物の製法を参考例に示す。

#### 【0052】

##### 参考例 1

2,2,6,6-テトラメチルピペリジンのTHF溶液に氷冷下n-ブチルリチウムを加え、更に、2,6-ジクロロピラジンのTHF溶液を-78℃で加えた。30分攪拌後、反応溶液にドライアイスを加え30分攪拌後、1M塩酸を加え、以下常法により精製して、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸を得た（淡黄色個体）。

【0053】

参考例 2

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボン酸に塩化チオニルを加え、30分加熱還流し、溶媒を減圧下留去した。残渣にジクロロメタンを加え、アンモニア水を氷冷下加え1時間攪拌後、以下常法により精製して、3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミドを得た（淡黄色個体）。

【0054】

参考例 3

3,5-ジクロロピラジン-2-カルボキサミドのアセトニトリル溶液に3-メチルアニリン及びN,N-ジイソプロピルエチルアミンを加え17時間加熱還流後、以下常法により精製して、5-クロロ-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミドを得た（黄色個体）。

【0055】

参考例 4

6-(3-ブromoアニリノ)-2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルアミノ]-4-クロロピリミジン-5-カルボニトリルのDMSO溶液に炭酸カリウム及び、31%過酸化水素水を加え、室温下13時間攪拌後、常法により精製して、6-(3-ブromoアニリノ)-2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルアミノ]-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミドを得た（黄色固体）。

【0056】

参考例 5

2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルアミノ]-4-クロロ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリル及びDMFの混合物にo-クロロフェノール及び60%水素化ナトリウムを氷冷下加え、室温下30分間、70℃で5時間攪拌後、常法により精製して、2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘ

キシルアミノ]-4-(2-クロロフェノキシ)-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た（無色結晶）。

【0057】

#### 参考例 6

ベンジルアルコールとDMFの混合物に60%水素化ナトリウムを氷冷下に加え、この混合物に2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルアミノ]-6-クロロ-4-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボニトリルを加え、60℃にて40分間攪拌し、反応液に蒸留水を加え生じた沈殿物を濾取した。この濾物を以下参考例4と同様に処理して、2-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-4-ベンジルオキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミドを得た（無色固体）。

以下、市販の化合物あるいは文献等で公知の化合物を用い、上記の参考例3の方法と同様にして表1に示す参考例7～15の化合物を、参考例4の方法と同様にして表1に示す参考例16及び17の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。参考例3～17の化合物の構造及び参考例1～17の化合物の物理化学的データを表1に示す。

【0058】

#### 実施例 1

6-クロロ-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド 223 mgとトルエンの混合物にcis-1,2-シクロヘキサンジアミン 486 mgを加え、5日間加熱還流した。反応混合液を室温に戻し生じた沈殿物を濾取し、6-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-2-(3-メチルアニリノ)ピリジン-3-カルボキサミド 一塩酸塩 172 mgを褐色固体として得た。

【0059】

#### 実施例 2

5-クロロ-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド 605 mgとアセトニトリル 10 mlの混合物にcis-1,2-シクロヘキサンジアミン 2.76 mlを加え、4時間加熱還流した。反応混合液を室温に戻し生じた沈殿物を濾取した。得られた個体をクロロホルム及び2-プロパノールの混合溶媒に溶解し、1M水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した

。残渣をDMF-酢酸エチルの混合溶媒から再結晶して、5-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-3-(3-メチルアニリノ)ピラジン-2-カルボキサミド 230 mgを黄色結晶として得た。

【0060】

#### 実施例 3

2-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-4-ベンジルオキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 558 mg、エタノール 10 ml及びTHF 20 mlの混合物に10%パラジウム-炭素粉末 200 mgを加え、常圧水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応混合液に蒸留水を加え濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をエタノール-水の混合溶媒から再結晶して、2-(cis-2-アミノヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-(3-メチルアニリノ)ピリミジン-5-カルボキサミド 267 mgを無色固体として得た。

【0061】

#### 実施例 4

6-(3-ブモアニリノ)-2-[cis-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ヘキシルアミノ]-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド 326 mgとメタノール10 mlの混合物に4M塩酸-酢酸エチル溶液5 mlを加えて室温にて12時間攪拌した。反応後、析出物を濾取することにより6-(3-ブモアニリノ)-2-(cis-2-アミノシクロヘキシルアミノ)-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキサミド 110 mgを得た（無色結晶）。

【0062】

以下、上記の実施例1の方法と同様にして表2に示す実施例5～7の化合物を、実施例4の方法と同様にして表2に示す実施例8及び9の化合物を、それぞれ対応する原料を使用して製造した。実施例1～9の化合物の構造及び物理化学的データを表2に示す。

また、表3～11に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例に記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより、容易に合成することができる。

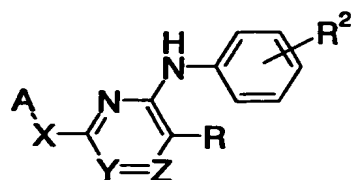
【0063】

表中、次に示す略号を用いる。また、置換基の前の数字は置換位置を示し、数字が複数個あるものは複数の置換を示す。例えば3,5-Meは3,5-ジメチルを示す。

Rex : 参考例番号、Ex : 実施例番号、Cmpd : 化合物番号、Ph : フェニル、Me : メチル、Et : エチル、tBu : tert-ブチル、Boc : tBuO-CO-、Bn : ベンジル、Ac : アセチル。Sal : 塩 (空欄 : フリー体 ; HCl : 塩酸塩)、Dat : 物理化学的データ (F : FAB-MS(M+H)<sup>+</sup> ; FN : FAB-MS(M-H)<sup>-</sup> ; M : 融点 (°C) )。また、R<sup>2</sup>が3,4-(CH)<sub>4</sub>の化合物は、隣接するベンゼン環と一体となって2-ナフチル基を、OCH<sub>2</sub>Oはメチレンジオキシ基をそれぞれ示す。

【 0 0 6 4 】

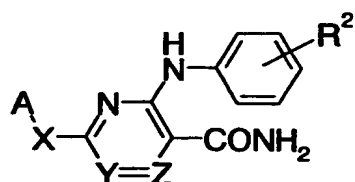
【表 1】



Rex	A-X-	R <sup>2</sup>	Y	Z	R	Dat
1						FN: 191
2						F: 192
3	Cl	3-Me	CH	N	CONH <sub>2</sub>	F: 263
4		3-Br	N	C-OH	CONH <sub>2</sub>	F: 522
5		3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)	CN	F: 549
6		3-Me	N	C-OBn	CONH <sub>2</sub>	F: 447
7	Cl	3-Me	CH	CH	CONH <sub>2</sub>	F: 262
8	Cl	3-CF <sub>3</sub>	CH	CH	CONH <sub>2</sub>	F: 316
9	Cl	3-Et	CH	CH	CONH <sub>2</sub>	F: 276
10	Cl	3,5-Me	CH	CH	CONH <sub>2</sub>	F: 276
11	Cl	3-Me	N	C-Cl	CN	F: 279
12	Cl	3-Br	N	C-Cl	CN	F: 344
13		3-Me	N	C-Cl	CN	FN: 401
14		3-Me	N	C-Cl	CN	F: 457
15		3-Br	N	C-Cl	CN	F: 522
16		3-Me	N	C-OH	CONH <sub>2</sub>	F: 403
17		3-Me	N	C-O(2-Cl-Ph)	CONH <sub>2</sub>	F: 567

【0065】

【表 2】

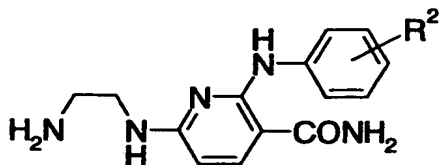


Ex	A-X-	R <sup>2</sup>	Y	Z	Sal	Dat
1		3-Me	CH	CH	HCl	F:340
2		3-Me	CH	N		F:341 M:221-224
3		3-Me	N	C-OH		F:357 M:280-285
4		3-Br	N	C-OH	HCl	F:421,423
5		3-CF <sub>3</sub>	CH	CH		F:340 M:172-176
6		3-Et	CH	CH		F: 300 M:134-136
7		3,5-Me	CH	CH	HCl	F:354
8		3-Br	N	C-O(2-Cl-Ph)		F:467
9		3-Me	N	C-OH		F:303

【0066】



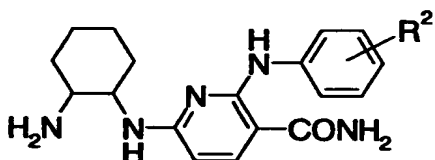
【表 3】



Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>
1	2-Br	10	2-H <sub>2</sub> N	19	2-PhO	28	2-Bu
2	3-Br	11	3-H <sub>2</sub> N	20	3-PhO	29	3-Bu
3	4-Br	12	4-H <sub>2</sub> N	21	4-PhO	30	4-Bu
4	2-Cl	13	2-Ac	22	2-MeO	31	3,5-Cl
5	3-Cl	14	3-Ac	23	3-MeO	32	3,5-MeO
6	4-Cl	15	4-Ac	24	4-MeO	33	3,5-Me
7	2-HOCH <sub>2</sub>	16	2-MeS	25	2-Me	34	2,3-OCH <sub>2</sub> O
8	3-HOCH <sub>2</sub>	17	3-MeS	26	3-Me	35	3,4-OCH <sub>2</sub> O
9	4-HOCH <sub>2</sub>	18	4-MeS	27	4-Me	36	3,4-(CH) <sub>4</sub>

【0067】

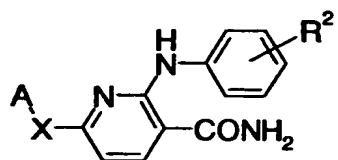
【表 4】



Cmp	R <sup>2</sup>	Cmp	R <sup>2</sup>	Cmp	R <sup>2</sup>	Cmp	R <sup>2</sup>
37	2-Br	46	2-H <sub>2</sub> N	55	2-PhO	64	3-Et
38	3-Br	47	3-H <sub>2</sub> N	56	3-PhO	65	4-Et
39	4-Br	48	4-H <sub>2</sub> N	57	4-PhO	66	3-Pr
40	2-Cl	49	2-Ac	58	2-MeO	67	3-Bu
41	3-Cl	50	3-Ac	59	3-MeO	68	3,5-Cl
42	4-Cl	51	4-Ac	60	4-MeO	69	3,5-MeO
43	2-HOCH <sub>2</sub>	52	2-MeS	61	2-Me	70	2,3-OCH <sub>2</sub> O
44	3-HOCH <sub>2</sub>	53	3-MeS	62	4-Me	71	3,4-OCH <sub>2</sub> O
45	4-HOCH <sub>2</sub>	54	4-MeS	63	2-Et	72	3,4-(CH) <sub>4</sub>

【0068】

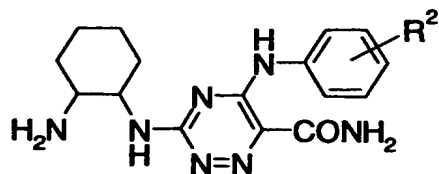
【表 5】



Cmpd	A-X-	R <sup>2</sup>	Cmpd	A-X-	R <sup>2</sup>
73		3-Me	97		3-Me
74		3-Br	98		3-Br
75		3-MeO	99		3-MeO
76		3-Me	100		3-Me
77		3-Br	101		3-Br
78		3-MeO	102		3-MeO
79		3-Me	103		3-Me
80		3-Br	104		3-Br
81		3-MeO	105		3-MeO
82		3-Me	106		3-Me
83		3-Br	107		3-Br
84		3-MeO	108		3-MeO
85		3-Me	109		3-Me
86		3-Br	110		3-Br
87		3-MeO	111		3-MeO
88		3-Me	112		3-Me
89		3-Br	113		3-Br
90		3-MeO	114		3-MeO
91		3-Me	115		3-Me
92		3-Br	116		3-Br
93		3-MeO	117		3-MeO
94		3-Me	118		3-Me
95		3-Br	119		3-Br
96		3-MeO	120		3-MeO

【0069】

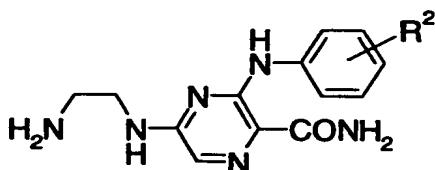
【表 6】



Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>
121	2-Br	130	2-H <sub>2</sub> N	139	2-PhO	148	2-Et
122	3-Br	131	3-H <sub>2</sub> N	140	3-PhO	149	3-Et
123	4-Br	132	4-H <sub>2</sub> N	141	4-PhO	150	4-Et
124	2-Cl	133	2-Ac	142	2-MeO	151	3,5-Cl
125	3-Cl	134	3-Ac	143	3-MeO	152	3,5-MeO
126	4-Cl	135	4-Ac	144	4-MeO	153	3,5-Me
127	2-HOCH <sub>2</sub>	136	2-MeS	145	2-Me	154	2,3-OCH <sub>2</sub> O
128	3-HOCH <sub>2</sub>	137	3-MeS	146	3-Me	155	3,4-OCH <sub>2</sub> O
129	4-HOCH <sub>2</sub>	138	4-MeS	147	4-Me	156	3,4-(CH) <sub>4</sub>

【0070】

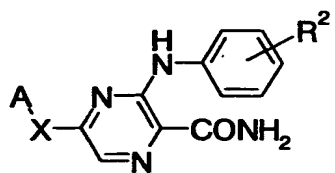
【表 7】



Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>
157	2-Br	166	2-H <sub>2</sub> N	175	2-PhO	184	2-Et
158	3-Br	167	3-H <sub>2</sub> N	176	3-PhO	185	3-Et
159	4-Br	168	4-H <sub>2</sub> N	177	4-PhO	186	4-Et
160	2-Cl	169	2-Ac	178	2-MeO	187	3,5-Cl
161	3-Cl	170	3-Ac	179	3-MeO	188	3,5-MeO
162	4-Cl	171	4-Ac	180	4-MeO	189	3,5-Me
163	2-HOCH <sub>2</sub>	172	2-MeS	181	2-Me	190	2,3-OCH <sub>2</sub> O
164	3-HOCH <sub>2</sub>	173	3-MeS	182	3-Me	191	3,4-OCH <sub>2</sub> O
165	4-HOCH <sub>2</sub>	174	4-MeS	183	4-Me	192	3,4-(CH) <sub>4</sub>

【0071】

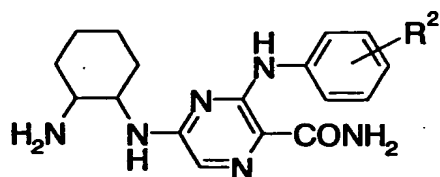
【表 8】



Cmpd	A-X-	R <sup>2</sup>	Cmpd	A-X-	R <sup>2</sup>
193		3-Me	217		3-Me
194		3-Br	218		3-Br
195		3-MeO	219		3-MeO
196		3-Me	220		3-Me
197		3-Br	221		3-Br
198		3-MeO	222		3-MeO
199		3-Me	223		3-Me
200		3-Br	224		3-Br
201		3-MeO	225		3-MeO
202		3-Me	226		3-Me
203		3-Br	227		3-Br
204		3-MeO	228		3-MeO
205		3-Me	229		3-Me
206		3-Br	230		3-Br
207		3-MeO	231		3-MeO
208		3-Me	232		3-Me
209		3-Br	233		3-Br
210		3-MeO	234		3-MeO
211		3-Me	235		3-Me
212		3-Br	236		3-Br
213		3-MeO	237		3-MeO
214		3-Me	238		3-Me
215		3-Br	239		3-Br
216		3-MeO	240		3-MeO

【0072】

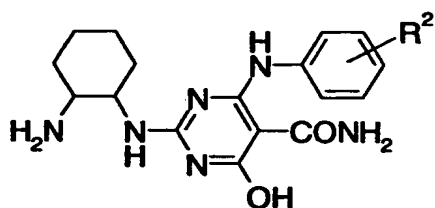
【表 9】



Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>
241	2-Br	250	2-H <sub>2</sub> N	259	2-PhO	268	2-Bu
242	3-Br	251	3-H <sub>2</sub> N	260	3-PhO	269	3-Bu
243	4-Br	252	4-H <sub>2</sub> N	261	4-PhO	270	4-Bu
244	2-Cl	253	2-Ac	262	2-MeO	271	3,5-Cl
245	3-Cl	254	3-Ac	263	3-MeO	272	3,5-MeO
246	4-Cl	255	4-Ac	264	4-MeO	273	3,5-Me
247	2-HOCH <sub>2</sub>	256	2-MeS	265	2-Et	274	2,3-OCH <sub>2</sub> O
248	3-HOCH <sub>2</sub>	257	3-MeS	266	3-Et	275	3,4-OCH <sub>2</sub> O
249	4-HOCH <sub>2</sub>	258	4-MeS	267	4-Et	276	3,4-(CH) <sub>4</sub>

【0 0 7 3】

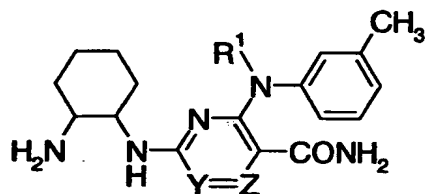
【表 1 0】



Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>	Cmpd	R <sup>2</sup>
277	2-F	286	2-H <sub>2</sub> N	295	2-PhO	304	2-Bu
278	3-F	287	3-H <sub>2</sub> N	296	3-PhO	305	3-Bu
279	4-F	288	4-H <sub>2</sub> N	297	4-PhO	306	4-Bu
280	2-Cl	289	2-Ac	298	2-MeO	307	3,5-Cl
281	3-Cl	290	3-Ac	299	3-MeO	308	3,5-MeO
282	4-Cl	291	4-Ac	300	4-MeO	309	3,5-Me
283	2-HOCH <sub>2</sub>	292	2-MeS	301	2-Et	310	2,3-OCH <sub>2</sub> O
284	3-HOCH <sub>2</sub>	293	3-MeS	302	3-Et	311	3,4-OCH <sub>2</sub> O
285	4-HOCH <sub>2</sub>	294	4-MeS	303	4-Et	312	3,4-(CH) <sub>4</sub>

【0 0 7 4】

【表 1 1】



Cmpd	R <sup>1</sup>	Y	Z	Cmpd	R <sup>1</sup>	Y	Z
313	Me	CH	CH	319	H	N	C(NHPh)
314	Ac			320			C(NMePh)
315	MeSO <sub>2</sub>			321			C-Me
316	Me	CH	N	322			C-Ph
317	Ac			323			C-OMe
318	MeSO <sub>2</sub>						

【配列表】

<110> Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.

<120> 新規なヘテロ環カルボキサミド誘導体

<130> 2884

<160> 1

<210> 1

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> PHOSPHORYLATION

<222> (1)..(18)

<400> 1

Met Glu Glu Leu Gln Asp Asp Tyr Glu Asp Met Met Glu Glu Asn Leu

1

5

10

15

Glu Gln

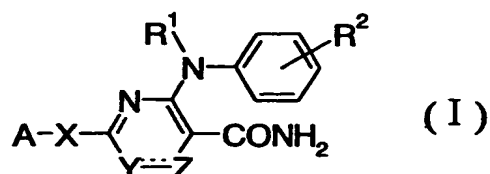
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 Sykチロシンキナーゼが関与する種々の疾患の処置に用いることができる化合物の提供。

【解決手段】 一般式 (I) で示される化合物又はその塩。

【化 1】



(式中の記号は以下の意味を有する。)

A : 置換基 $R^3$ を有するa群より選択される基又はH、

a群 : 置換基を有していてもよい低級アルキル、置換基を有していてもよいアリール、置換基を有していてもよいヘテロアリール及び置換基を有していてもよいシクロアルキル基、

X :  $NR^4$ 、 $CONR^4$ 、 $NR^4CO$ 、O又はS、

Y及びZ間の点線 : 結合の存在 ( $Y=Z$ ) 又は非存在 ( $Y-Z$ )、

$Y-Z$  :  $N(R^5)-C(O)$ 、 $C(O)-N(R^5)$ 、 $N(R^5)-N(R^5)$  又は  $C(O)-C(O)$ 、

$Y=Z$  :  $N=C(R^6)$ 、 $C(R^7)=N$ 、 $N=N$  又は  $C(R^7)=C(R^7)$ 、

$R^1$ 、 $R^4$  : H、低級アルキル、 $-CO-$ 低級アルキル又は $-SO_2-$ 低級アルキル基

$R^2$  : H、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲンで置換された低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキル、 $-S-$ 低級アルキル、 $-O-$ アリール、 $-O-$ 低級アルキレンーアリール、 $-S-$ 低級アルキレンーアリール、ニトロ又はシアノ基。)

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 6 6 7 7 ]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 1 0 日
[ 変更理由 ]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋本町 2 丁目 3 番 1 1 号
氏 名	山之内製薬株式会社